

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 53 220.6

Anmeldetag: 15. November 2002

Anmelder/Inhaber: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG,
Ingelheim/DE
(vormals: Boehringer Ingelheim Pharma KG)

Bezeichnung: Neue Dihydroxy-Methyl-Phenyl-Derivate, Verfahren
zu deren Herstellung und deren Verwendung als
Arzneimittel

IPC: C 07 C, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 17. September 2003
Deutsches Patent- und Markenamt

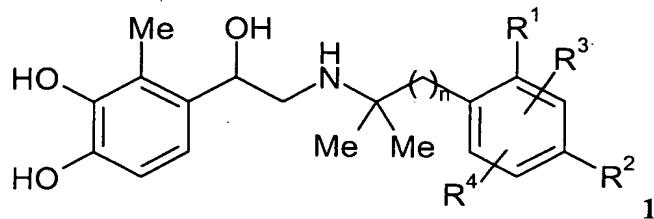
Der Präsident
Im Auftrag

A handwritten signature in black ink, appearing to read "R. Brosig". The signature is written in a cursive, flowing style.

Brosig

NEUE DIHYDROXY-METHYL-PHENYL-DERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel 1



worin die Reste R¹, R², R³ und R⁴ die in den Ansprüchen und in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben können, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung als Arzneimittel, insbesondere zur Behandlung von entzündlichen und obstruktiven Atemwegserkrankungen.

Hintergrund der Erfindung

Betamimetika (β -adrenerge Substanzen) sind aus dem Stand der Technik bekannt.

Diesbezüglich sei beispielsweise auf die Offenbarungen der US 4647563, US 4581367, US 4378361, US 4341778, US 3969410 und US 3657244 verwiesen. Betamimetika können in einer Vielzahl von therapeutischen Anwendungsgebieten sinnvoll eingesetzt werden.

Zur medikamentösen Therapie von Erkrankungen ist es häufig wünschenswert, Arzneimittel mit einer längeren Wirkungsdauer bereitzustellen. Hierdurch kann in der Regel gewährleistet werden, daß die zur Erzielung des therapeutischen Effekts erforderliche Konzentration des Wirkstoffs im Organismus über einen längeren Zeitraum gegeben ist, ohne eine allzu häufige, wiederholte Gabe des Arzneimittels durchführen zu müssen. Die Applikation eines Wirkstoffs in längeren zeitlichen Abständen trägt im übrigen in hohem Maße zum Wohlbefinden des Patienten bei.

25 Besonders wünschenswert ist die Bereitstellung eines Arzneimittels, welches therapeutisch sinnvoll durch einmalige Applikation pro Tag (Einmalgabe) eingesetzt werden kann. Eine einmal pro Tag erfolgende Anwendung hat den Vorteil, daß der Patient sich relativ schnell an die regelmäßige Einnahme des Medikaments zu bestimmten Tageszeiten gewöhnen kann.

Es ist daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Betamimetika bereitzustellen, die durch eine längere Wirkdauer gekennzeichnet sind und somit zur Herstellung von Arzneimitteln mit längerer Wirksamkeit Verwendung finden können. Es ist insbesondere Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Betamimetika bereitzustellen, die aufgrund ihrer langen Wirksamkeit zur Herstellung eines einmal täglich applizierbaren Arzneimittels eingesetzt werden können. Ein weiteres Ziel der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung von neuen Betamimetika, die aufgrund ihrer langen Wirksamkeit zur Herstellung eines einmal täglich applizierbaren Arzneimittels zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen verwendet werden können.

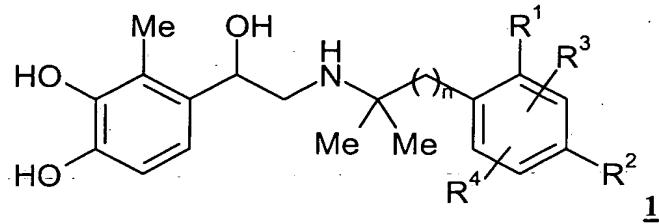
Neben den vorstehend genannten Aufgaben ist es ferner Ziel der vorliegenden Erfindung, solche Betamimetika bereitzustellen, die nicht nur außerordentlich potent sondern ferner durch ein hohes Maß an Selektivität gegenüber dem β_2 -Adrenozeptor gekennzeichnet sind.

15

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die vorstehend genannten Aufgaben durch Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gelöst werden.

20 Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel 1



worin

n 1, 2 oder 3;

25 R¹ -C₁-C₄-Alkyl;

R², R³ und R⁴, gleich oder verschieden Wasserstoff, -C₁-C₄-Alkyl, -OH, -O-C₁-C₄-Alkyl, -C₁-C₄-Alkylen-Halogen, -C₁-C₄-Alkylen-OH, -C₁-C₄-Alkylen-O-C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CHF₂, -NH₂, -NH(C₁-C₄-Alkyl), -N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Halogen, -COOH, -COO-C₁-C₄-Alkyl, -NHCO-C₁-C₄-Alkyl, -NHSO₂-C₁-C₄-Alkyl oder -SO₂NH₂ bedeuten.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel 1, worin

n 1 oder 2;

R¹ Methyl oder Ethyl;

R², R³ und R⁴, gleich oder verschieden Wasserstoff, Methyl, Ethyl, -OH, Methoxy, Ethoxy,

5 -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CH₂Br,

-CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂OMethyl, -CH₂CH₂OMethyl, -CH₂OEthyl,

-CH₂CH₂OEthyl, -CF₃, -CHF₂, -NH₂, -NHMethyl, -NHEthyl, -N(Methyl)₂,

-N(Ethyl)₂, Fluor, Chlor, Brom, -COOH, -COOMethyl, -COOEthyl,

-NHCO-Methyl, -NHCO-Ethyl, -NHSO₂-Methyl oder -NHSO₂-Ethyl

10 bedeuten.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel 1, worin

n 1 oder 2;

R¹ Methyl oder Ethyl;

15 R², R³ und R⁴, gleich oder verschieden Wasserstoff, Methyl, Ethyl, -OH, Methoxy, Ethoxy,

-CH₂F, -CH₂CH₂F, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂OMethyl,

-CH₂CH₂OMethyl, -CH₂OEthyl, -CH₂CH₂OEthyl, -CF₃ oder -CHF₂ bedeuten.

Erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung sind ferner Verbindungen der Formel 1,

20 worin

n 1 oder 2, bevorzugt 1;

R¹ Methyl oder Ethyl;

R², R³ und R⁴, gleich oder verschieden Wasserstoff, Methyl, Ethyl, -OH, Methoxy, Ethoxy,

-CF₃ oder -CHF₂ bedeuten.

25

Ferner sind erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung Verbindungen der Formel 1,

worin

n 1 oder 2, bevorzugt 1;

R¹ Methyl oder Ethyl;

30 R², R³ und R⁴, gleich oder verschieden Wasserstoff, Methyl, Ethyl, -OH, oder -CF₃

bedeuten.

Besonders bevorzugt sind ferner Verbindungen der Formel 1, worin

n 1 oder 2, bevorzugt 1;

35 R¹ Methyl oder Ethyl;

R^2 , R^3 und R^4 , gleich oder verschieden Wasserstoff, Methyl oder -OH bedeuten.

Von erfindungsgemäß gleichrangiger Bedeutung sind schließlich Verbindungen der Formel 1, worin

5 n 1 oder 2, bevorzugt 1;

R^1 Methyl oder Ethyl;

R^2 Wasserstoff;

R^3 und R^4 gleich oder verschieden Wasserstoff, Methyl oder -OH bedeuten.

10 In den Verbindungen der allgemeinen Formel 1 können die Reste R^2 , R^3 und R^4 die gleichen oder verschiedene Bedeutungen aufweisen. In den Verbindungen können die Reste R^2 , R^3 und R^4 , sofern sie nicht Wasserstoff bedeuten, jeweils ortho, meta oder para bezüglich der Verknüpfung zur benzylischen "- CH_2 "-Gruppe angeordnet sein.

15 Von besonderem Interesse sind Verbindungen der Formel 1, in denen R^1 Methyl und die Reste R^2 , R^3 und R^4 die vorstehend genannten Bedeutungen haben können.

Von besonderem Interesse sind ebenso Verbindungen der Formel 1, in denen R^1 Methyl, R^2 Hydroxy und die Reste R^3 und R^4 die vorstehend genannten Bedeutungen haben können.

20

Von besonderem Interesse sind ferner Verbindungen der Formel 1, worin n 1 oder 2, bevorzugt 1, R^3 Wasserstoff, und die Reste R^2 und R^4 die oben genannten Bedeutungen, aber nicht Wasserstoff haben können. In diesen Verbindungen kann der Rest R^4 jeweils ortho, meta oder para bezüglich der Verknüpfung zur benzylischen "- CH_2 "-Gruppe angeordnet sein. Bevorzugt sind diejenigen Verbindungen dieser Gruppe, in denen der Rest R^4 ortho-Konfiguration aufweist.

25

Von erfindungsgemäß herausragender Bedeutung ist beispielsweise die folgende 30 Verbindung der Formel 1:

- 4-{2-[1,1-Dimethyl-2-(2,6-di-methyl-4-hydroxy-phenyl)-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-3-methyl-benzol-1,2-diol.

35

Gegenstand der Erfindung sind die jeweiligen Verbindungen der Formel 1 gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder

Racemate, in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren.

Unter Säureadditionssalzen mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren werden dabei beispielsweise Salze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid,

5 Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrobenzoat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat, bevorzugt Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydrofumarat und Hydromethansulfonat verstanden.

10

Von den vorstehend genannten Säureadditionssalzen sind die Salze der Chlorwasserstoffsäure, der Methansulfonsäure, der Benzoësäure und der Essigsäure erfindungsgemäß besonders bevorzugt.

15

Zur erfindungsgemäßen Verwendung können die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate zur Anwendung gelangen. Werden die Verbindungen in enantiomerenreiner Form eingesetzt, werden bevorzugt die R-Enantiomere eingesetzt. Die einzelnen Enantiomere der erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich aus den 20 Racematen nach im Stand der Technik bekannten Verfahren erhalten (z.B. Chromatographie an chiralen Phasen etc.).

25

Als Alkylgruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet. Beispielsweise werden genannt: Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl. Zur Bezeichnung der Gruppen Methyl, Ethyl, Propyl oder auch Butyl werden gegebenenfalls auch die Abkürzungen Me, Et, Prop oder Bu verwendet. Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die Definitionen Propyl und Butyl alle denkbaren isomeren Formen der jeweiligen Reste. So umfaßt beispielsweise Propyl-n-Propyl und iso-Propyl, Butyl umfaßt iso-Butyl, sec. Butyl und tert.-Butyl etc.

30

Als Alkylengruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte zweibindige Alkylbrücken mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet. Beispielsweise werden genannt: Methylen, Ethylen, n-Propylen oder n-Butylen.

Als Alkyloxygruppen (oder auch -O-Alkylgruppen) werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, die über ein Sauerstoffatom verknüpft sind. Beispielsweise werden genannt: Methyloxy, Ethyloxy, Propyloxy oder Butyloxy. Zur Bezeichnung der Gruppen

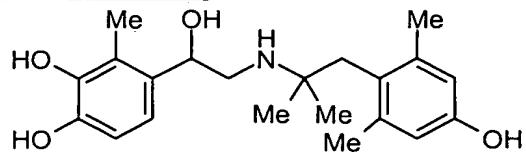
5 Methyloxy, Ethyloxy, Propyloxy oder auch Butyloxy werden gegebenenfalls auch die Abkürzungen MeO-, EtO-, PropO- oder BuO- verwendet. Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die Definitionen Propyloxy und Butyloxy alle denkbaren isomeren Formen der jeweiligen Reste. So umfaßt beispielsweise Propyloxy n-Propyloxy und iso-Propyloxy, Butyloxy umfaßt iso-Butyloxy, sec. Butyloxy und tert.-Butyloxy etc.. Gegebenenfalls wird
10 im Rahmen der vorliegenden Erfindung statt der Bezeichnung Alkyloxy auch die Bezeichnung Alkoxy verwendet. Zur Bezeichnung der Gruppen Methyloxy, Ethyloxy, Propyloxy oder auch Butyloxy gelangen dementsprechend gegebenenfalls auch die Ausdrücke Methoxy, Ethoxy, Propoxy oder Butoxy zur Anwendung.

15 Halogen steht im Rahmen der vorliegenden Erfindung für Fluor, Chlor, Brom oder Jod. Sofern nicht gegenteilig angegeben, gelten Fluor und Brom als bevorzugte Halogene.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in Analogie zu im Stand der Technik bereits bekannten Vorgehensweisen erfolgen. Geeignete Herstellverfahren sind
20 beispielsweise aus der US 3969410 und der US 3657244 bekannt, auf die an dieser Stelle vollinhaltlich Bezug genommen wird.

Die nachstehend beschriebenen Synthesebeispiele dienen der weitergehenden Illustration der vorliegenden Erfindung. Sie sind allerdings nur als exemplarische Vorgehensweisen
25 zur weitergehenden Erläuterung der Erfindung zu verstehen, ohne selbige auf den nachfolgend exemplarisch beschriebenen Gegenstand zu beschränken.

Beispiel 1: 4-{2-[1,1-Dimethyl-2-(2,6-di-methyl-4-hydroxy-phenyl)-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-3-methyl-benzol-1,2-diol



30 a) 2-[1,1-Dimethyl-2-(2,6-dimethyl-hydroxy-phenyl)-ethylamino]-1-(3,4-dibenzyl-2-methyl-phenyl)-ethanon

14 g 2-Hydroxy-2-ethoxy-1-oxo-1-(2-methyl-3,5-dibenzylxyphenyl)-ethan und 8.5 g 1,1-Dimethyl-2-(2,6-dimethyl-4-acetyloxy-phenyl)-ethylamin werden 3 Stunden bei 50-60°C in 150 mL Ethanol gerührt. Nach Abkühlung auf 10°C wird mit 5 g Natriumborhydrid versetzt und eine Stunde gerührt. Anschließend setzt man etwas Aceton zu und lässt über 5 weitere 30 Minuten röhren. Die Reaktionsmischung wird mit Ethylacetat versetzt, mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat gelöst und mit etherischer Salzsäure sauer gestellt. Das auskristallisierende Hydrochlorid wird abfiltriert und in Methanol/Wasser umgefällt.

Ausbeute: 10 g (50%, Hydrochlorid); Schmp. = 214-216°C (Zersetzung).

10

b) 4-[2-[1,1-Dimethyl-2-(2,6-dimethyl-4-hydroxy-phenyl)-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl]-3-methyl-benzol-1,2-diol

7 g 2-[1,1-Dimethyl-2-(2,6-dimethyl-hydroxy-phenyl)-ethylamino]-1-(3,4-dibenzylxy-2-methyl-phenyl)-ethanon hydrochlorid in 125 mL Methanol werden unter Verwendung von

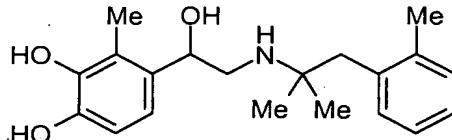
15

2 g Palladium auf Kohle (5%ig) hydriert. Nach Abtrennung des Katalysators wird das Lösungsmittel abdestilliert. Der dabei auskristallisierende Feststoff wird in Acetonitril verrührt, abgesaugt und gewaschen.

Ausbeute: 3.5 g (Hydrochlorid); Schmp. = 182-183°C (Zersetzung).

20

Beispiel 2: 4-[2-(1,1-Dimethyl-2-o-tolyl-ethylamino)-1-hydroxy-ethyl]-3-methyl-benzol-1,2-diol



a) 2-(1,1-Dimethyl-2-o-tolyl-ethylamino)-1-(3,4-dibenzylxy-2-methyl-phenyl)-ethanon

36.5 g α -Brom-3,4-dibenzylxy-2-methyl-acetophenon, 14 g 1,1-Dimethyl-2-o-tolyl-

25

ethylamin und 15 g Natriumcarbonat werden zusammengegeben und zwei Stunden in 200 mL Acetonitril refluxiert. Anschließend werden die anorganischen Salze abfiltriert und das Filtrat mit 100 mL Wasser und 10 mL konz. Salzsäure versetzt. Das ausfallende Produkt wird abgesaugt und gewaschen.

Ausbeute: 27 g (58%, Hydrochlorid); Schmp. = 190-195°C.

30

b) 2-(1,1-Dimethyl-2-o-tolyl-ethylamino)-1-(3,4-dihydroxy-2-methyl-phenyl)-ethanon

27 g des vorstehend aufgeführten Ketons werden in 250 mL Methanol gelöst und mit Palladium(II)chlorid bei 60°C und 5 bar hydriert. Nach Aufnahme der theoretisch

berechneten Menge an Wasserstoff wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingeengt. Das beim Abdestillieren des Lösungsmittels auskristallisierende Produkt, wird mit Ethylacetat verührt, abgesaugt und gewaschen.

Ausbeute: 15 g (83%, Hydrochlorid).

5. Zur weiteren Reinigung kann das Hydrochlorid zunächst in die freie Base überführt werden. Durch Behandlung der freien Base mit konz. Salzsäure in Methanol kann dann gegebenenfalls die Titelverbindung erneut als Hydrochlorid ausgefällt werden.

Schmp. = 218-225°C (Zersetzung).

10 c) 4-[1-(1,1-Dimethyl-2-o-tolyl-ethylamino)-1-hydroxy-ethyl]-3-methyl-benzol-1,2-diol

8 g 2-(1,1-Dimethyl-2-o-tolyl-ethylamino)-1-(3,4-dihydroxy-2-methyl-phenyl)-ethanon hydrochlorid werden in 125 mL Methanol vorgelegt und in Gegenwart von 0.3 g Platin(IV)oxid bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wird in Ethylacetat umkristallisiert, abfiltriert und gewaschen.

Ausbeute: 6.5 g (Hydrochlorid), Schmp. = 166-169°C.

Wie gefunden wurde, zeichnen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 durch vielfältige Anwendungsmöglichkeiten auf therapeutischem Gebiet aus. Hervorzuheben

20 sind solche Anwendungsmöglichkeiten, für welche die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 aufgrund ihrer pharmazeutischen Wirksamkeit als Betamimetikum bevorzugt zur Anwendung gelangen können.

Dies sind beispielsweise die Behandlung von entzündlichen und obstruktiven Atemwegserkrankungen, bevorzugt die Therapie des Asthmas oder der COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung), die Hemmung verfrüht einsetzender Wehen in der Geburtshilfe (Tokolyse), die Wiederherstellung des Sinusthytmus im Herzen bei atrio-ventrikulärem Block, sowie die Behebung bradykaler Herzrhythmusstörungen (Antiarrhythmikum), die Therapie des Kreislaufschocks (Gefäßerweiterung und Steigerung des Herzzeitvolumens) sowie die Behandlung von Juckreiz und Entzündungen der Haut.

30 Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel 1 als Arzneimittel. Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, in denen therapeutisch wirksame Dosen eines Betamimetikums einen therapeutischen Nutzen entfalten können. Besonders

bevorzugt ist dabei die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von entzündlichen und obstruktiven Atemwegserkrankungen, besonders bevorzugt von Asthma oder COPD, zur Hemmung verfrüht einsetzender Wehen in der Geburtshilfe (Tokolyse), zur Wiederherstellung des 5 Sinusthythmus im Herzen bei atrio-ventrikulärem Block, zur Behebung bradykaler Herzrhythmusstörungen, zur Therapie des Kreislaufschocks (Gefäßerweiterung und Steigerung des Herzzeitvolumens) sowie zur Behandlung von Juckreiz und Entzündungen der Haut. Besonders bevorzugt ist erfindungsgemäß die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von 10 entzündlichen und obstruktiven Atemwegserkrankungen, besonders bevorzugt zur Behandlung von Asthma oder COPD. Von besonderer Bedeutung ist ferner die vorstehend genannte Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur einmal täglichen Behandlung von entzündlichen und obstruktiven Atemwegserkrankungen, besonders bevorzugt zur einmal täglichen Behandlung von 15 Asthma oder COPD.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 können allein oder in Kombination mit anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffen der Formel 1 zur erfindungsgemäßen Anwendung gelangen. Gegebenenfalls können die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 auch in 20 Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen eingesetzt werden. Es handelt sich hierbei insbesondere um Anticholinergika, gegebenenfalls andere Betamimetica, Antiallergika, PDE IV-Inhibitoren, PAF-Antagonisten, Leukotrien-Antagonisten und Steroide sowie Wirkstoffkombinationen davon.

25 Als Beispiele für Anticholinergika sind zu nennen das Ipratropiumbromid, Oxitropiumbromid und insbesondere das Tiotropiumbromid. Arzneimittelkombinationen die neben den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 das Tiotropiumbromid, gegebenenfalls in Form eines seiner Solvate oder Hydrate, als weiteren Wirkstoff enthalten sind erfindungsgemäß besonders bevorzugt. Besonders bevorzugt gelangt 30 Tiotropiumbromid in Form seines Monohydrats, insbesondere in Form seines kristallinen Monohydrats, zur Anwendung. Dieses kristalline Monohydrat ist detailliert in der WO 02/30928 beschrieben.

35 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter Corticosteroiden, die gegebenenfalls in Kombination mit der Verbindung der Formel 1 zum Einsatz gelangen können,

Verbindungen verstanden, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Flunisolide, Beclomethasone, Triamcinolone, Budesonid, Fluticasone, Mometasone, Ciclesonide, Rofleponide und Dexametasone. Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Corticosteroide ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Flunisolide,

5 Beclomethasone, Triamcinolone, Budesonid, Fluticasone, Mometasone, Ciclesonide und Dexametasone, wobei hier dem Budesonid, Fluticasone, Mometasone und Ciclesonide, insbesondere dem Budesonid und dem Fluticasone eine besondere Bedeutung zukommt. Gegebenenfalls wird im Rahmen der vorliegenden Patentanmeldung statt der Bezeichnung Corticosteroide auch nur die Bezeichnung Steroide verwendet. Eine Bezugnahme auf
10 Steroide schließt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Bezugnahme auf Salze oder Derivate, die von den Steroiden gebildet werden können, mit ein. Als mögliche Salze oder Derivate werden beispielsweise genannt: Natriumsalze, Sulfobenzoate, Phosphate, Isonicotinate, Acetate, Propionate, Dihydrogenphosphate, Palmitate, Pivalate oder Furoate. Gegebenenfalls können die Corticosteroide auch in Form ihrer Hydrate vorliegen.

15 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter Dopamin-Agonisten, die gegebenenfalls in Kombination mit der Verbindung der Formel 1 zum Einsatz gelangen können, Verbindungen verstanden, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Bromocriptin, Cabergolin, Alpha-Dihydroergocryptin, Lisurid, Pergolid, Pramipexol,
20 Roxindol, Ropinirol, Talipexol, Tergurid und Viozan. Bevorzugt werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung Dopamin-Agonisten als Kombinationspartner mit der Verbindung der Formel 1 eingesetzt, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Pramipexol, Talipexol und Viozan, wobei Pramipexol eine besondere Bedeutung zukommt. Eine Bezugnahme auf die vorstehend genannten Dopamin-Agonisten schließt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Bezugnahme auf deren gegebenenfalls existierende pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze und gegebenenfalls deren Hydrate ein. Unter den physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen, die von den vorstehend genannten Dopaminagonisten gebildet werden können, werden beispielsweise pharmazeutisch verträgliche Salze verstanden, die ausgewählt aus den Salzen der
25 Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure und Maleinsäure sind.

30 Als Beispiel für Antiallergika, die erfindungsgemäß mit der Verbindung der Formel 1 als Kombination zum Einsatz kommen können, seien genannt Epinastin, Cetirizin, Azelastin,

Fexofenadin, Levocabastin, Loratadin, Mizolastin, Ketotifen, Emedastin, Dimetinden, Clemastin, Bamipin, Cexchlorpheniramin, Pheniramin, Doxylamin, Chlorphenoxamin, Dimenhydrinat, Diphenhydramin, Promethazin, Ebastin, Desloratidin und Meclozin.

Bevorzugte Antiallergika, die im Rahmen der vorliegenden Erfindung in Kombination mit

5 der Verbindung der Formel 1 zum Einsatz gelangen können, sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Epinastin, Cetirizin, Azelastin, Fexofenadin, Levocabastin, Loratadin, Ebastin, Desloratidin und Mizolastin wobei Epinastin und Desloratidin besonders bevorzugt sind. Eine Bezugnahme auf die vorstehend genannten Antiallergika schließt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Bezugnahme auf deren

10 gegebenenfalls existierende pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze ein.

Als Beispiel für PDE-IV-Inhibitoren, die erfindungsgemäß mit der Verbindung der Formel 1 als Kombination zum Einsatz kommen können, seien genannt Verbindungen, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Enprofylline, Roflumilast, Ariflo, Bay-

15 198004, CP-325,366, BY343, D-4396 (Sch-351591), V-11294A und AWD-12-281.

Bevorzugte PDE-IV-Inhibitoren sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Enprofylline, Roflumilast, Ariflo und AWD-12-281, wobei AWD-12-281 als Kombinationspartner mit der erfindungsgemäßen Verbindung der Formel 1 besonders bevorzugt ist. Eine Bezugnahme auf die vorstehend genannten PDE-IV-Inhibitoren schließt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Bezugnahme auf deren gegebenenfalls existierende pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze ein. Unter den physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen, die von den vorstehend genannten PDE-IV-Inhibitoren gebildet werden können, werden erfindungsgemäß pharmazeutisch verträgliche Salze verstanden, die ausgewählt aus den Salzen der Salzsäure,

25 Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure sind. Erfindungsgemäß bevorzugt sind in diesem Zusammenhang die Salze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Acetat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat und Methansulfonat.

30 Geeignete Anwendungsformen zur Applikation der Verbindungen der Formel 1 sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, Pulver etc. Der Anteil der pharmazeutisch wirksamen Verbindung(en) sollte jeweils im Bereich von 0,05 bis 90 Gew.-%, bevorzugt 0,1 bis 50 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung liegen.

35 Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe

mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie

5 Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise

10 Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

15 Säfte der erfundungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise

20 Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

Lösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Isotonantien, Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Ethylendiamintetraessigsäure, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und /oder Dispergiermitteln, wobei beispielsweise bei der Verwendung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Lösevermittler bzw. HilfLösungsmittel eingesetzt werden können, hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen oder Infusionsflaschen abgefüllt.

30 Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise Wasser, pharmazeutisch unbedenkliche organische

5 Lösungsmittel, wie Paraffine (z.B. Erdölfaktionen), Öle pflanzlichen Ursprungs (z.B. Erdnuß- oder Sesamöl), mono- oder polyfunktionelle Alkohole (z.B. Ethanol oder Glycerin), Trägerstoffe wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide) synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure und Silikate), Zucker (z.B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker) Emulgiermittel (z.B. Lignin,

10 Sufitablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat) erwähnt.

Im Falle der oralen Anwendung können die Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie z.B. Natriumcitrat, Calciumcarbonat und

15 Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wässriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen

20 versetzt werden.

Bei der erfindungsgemäß bevorzugten Applikation der Verbindungen der Formel 1 zur Therapie von Asthma oder COPD werden besonders bevorzugt inhalativ applizierbare Darreichungsformen bzw. pharmazeutische Formulierungen eingesetzt. Als inhalierbare Darreichungsformen kommen Inhalationspulver, treibgashaltige Dosieraerosole oder treibgasfreie Inhalationslösungen in Betracht. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind von dem Begriff treibgasfreie Inhalationslösungen auch Konzentrate oder sterile, gebrauchsfertige Inhalationslösungen umfaßt. Die im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Darreichungsformen werden im nachfolgenden Teil der Beschreibung

25 detailliert beschrieben.

Erindungsgemäß einsetzbare Inhalationspulver können 1 entweder allein oder im Gemisch mit geeigneten physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten. Sind die Wirkstoffe 1 im Gemisch mit physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen

30 enthalten, können zur Darstellung dieser erfindungsgemäßen Inhalationspulver die

folgenden physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffe zur Anwendung gelangen:

Monosaccharide (z.B. Glucose oder Arabinose), Disaccharide (z.B. Lactose, Saccharose, Maltose), Oligo- und Polysaccharide (z.B. Dextrane), Polyalkohole (z.B. Sorbit, Mannit, Xylit), Salze (z.B. Natriumchlorid, Calciumcarbonat) oder Mischungen dieser Hilfsstoffe
5 miteinander. Bevorzugt gelangen Mono- oder Disaccharide zur Anwendung, wobei die Verwendung von Lactose oder Glucose, insbesondere, aber nicht ausschließlich in Form ihrer Hydrate, bevorzugt ist. Als besonders bevorzugt im Sinne der Erfindung gelangt Lactose, höchst bevorzugt Lactosemonohydrat als Hilfsstoff zur Anwendung.

Die Hilfsstoffe weisen im Rahmen der erfindungsgemäßen Inhalationspulver eine
10 maximale mittlere Teilchengröße von bis zu 250µm, bevorzugt zwischen 10 und 150µm, besonders bevorzugt zwischen 15 und 80µm auf. Gegebenenfalls kann es sinnvoll erscheinen, den vorstehend genannten Hilfsstoffen feinere Hilfsstofffraktionen mit einer mittleren Teilchengröße von 1 bis 9µm beizumischen. Letztgenannte feinere Hilfsstoffe sind ebenfalls ausgewählt aus der vorstehend genannten Gruppe an einsetzbaren
15 Hilfsstoffen. Schließlich wird zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver mikronisierter Wirkstoff 1, vorzugsweise mit einer mittleren Teilchengröße von 0,5 bis 10µm, besonders bevorzugt von 1 bis 5µm, der Hilfsstoffmischung beigemischt. Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver durch Mahlen und Mikronisieren sowie durch abschließendes Mischen der Bestandteile sind aus dem Stand der Technik
20 bekannt.

Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können mittels aus dem Stand der Technik bekannten Inhalatoren appliziert werden.

Erfindungsgemäße treibgashaltige Inhalationsaerosole können 1 im Treibgas gelöst oder in
25 dispergierter Form enthalten. Hierbei können 1 in getrennten Darreichungsformen oder in einer gemeinsamen Darreichungsform enthalten sein, wobei 1 entweder beide gelöst, beide dispergiert oder jeweils nur eine Komponente gelöst und die andere dispergiert enthalten sein können.

Die zur Herstellung der Inhalationsaerosole einsetzbaren Treibgase sind aus dem Stand der
30 Technik bekannt. Geeignete Treibgase sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kohlenwasserstoffen wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan und Halogenkohlenwasserstoffen wie fluorierten Derivaten des Methans, Ethans, Propans, Butans, Cyclopropans oder Cyclobutans. Die vorstehend genannten Treibgase können dabei allein oder in Mischungen derselben zur Verwendung kommen. Besonders

bevorzugte Treibgase sind halogenierte Alkanderivate ausgewählt aus TG134a und TG227 und Mischungen derselben.

Die treibgashaltigen Inhalationsaerosole können ferner weitere Bestandteile wie

5 Kosolventien, Stabilisatoren, oberflächenaktive Mittel (surfactants), Antioxidantien, Schmiermittel sowie Mittel zur Einstellung des pH-Werts enthalten. All diese Bestandteile sind im Stand der Technik bekannt.

Die vorstehend genannten treibgashaltigen Inhalationaerosole können mittels im Stand der

10 Technik bekannten Inhalatoren (MDIs = metered dose inhalers) appliziert werden.

Ferner kann die Applikation der erfindungsgemäßen Wirkstoffe 1 in Form von treibgasfreien Inhalationslösungen und Inhalationssuspensionen. Als Lösungsmittel kommen hierzu wässrige oder alkoholische, bevorzugt ethanoliche Lösungen in Betracht.

15 Das Lösungsmittel kann ausschließlich Wasser sein oder es ist ein Gemisch aus Wasser und Ethanol. Der relative Anteil an Ethanol gegenüber Wasser ist nicht begrenzt, bevorzugt liegt die maximale Grenze jedoch bei bis 70 Volumenprozent, insbesondere bei bis zu 60 Volumenprozent und besonders bevorzugt bei bis zu 30 Volumenprozent. Die restlichen Volumenprozente werden von Wasser aufgefüllt. Die 1 enthaltenden Lösungen

20 oder Suspensionen werden mit geeigneten Säuren auf einen pH-Wert von 2 bis 7, bevorzugt von 2 bis 5 eingestellt. Zur Einstellung dieses pH-Werts können Säuren ausgewählt aus anorganischen oder organischen Säuren Verwendung finden. Beispiele für besonders geeignete anorganische Säuren sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und/oder Phosphorsäure. Beispiele für besonders geeignete

25 organische Säuren sind: Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und/oder Propionsäure und andere. Bevorzugte anorganische Säuren sind Salzsäure, Schwefelsäure. Es können auch die Säuren verwendet werden, die bereits mit einem der Wirkstoffe ein

30 Säureadditionssalz bilden. Unter den organischen Säuren sind Ascorbinsäure, Fumarsäure und Zitronensäure bevorzugt. Gegebenenfalls können auch Gemische der genannten Säuren eingesetzt werden, insbesondere in Fällen von Säuren, die neben ihren

35 Säuerungseigenschaften auch andere Eigenschaften, z.B. als Geschmackstoffe, Antioxidantien oder Komplexbildner besitzen, wie beispielsweise Zitronensäure oder Ascorbinsäure. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt wird Salzsäure zur Einstellung des pH-Werts verwendet.

In diesen Formulierungen kann gegebenenfalls auf den Zusatz von Editinsäure (EDTA) oder einem der bekannten Salze davon, Natriumedetat, als Stabilisator oder Komplexbildner verzichtet werden. Andere Ausführungsformen beinhalten diese Verbindung(en). In einer solchen bevorzugten Ausführungsform liegt der Gehalt bezogen auf Natriumedetat unter 100 mg / 100 ml, bevorzugt unter 50 mg/ 100ml, besonders bevorzugt unter 20 mg/ 100ml. Generell sind solche Inhalationslösungen bevorzugt, in denen der Gehalt an Natriumedetat bei 0 bis 10mg/100ml liegt.

Den treibgasfreien Inhalationslösungen können Co-Solventien und/oder weitere Hilfsstoffe zugesetzt werden. Bevorzugte Co-Solventien sind solche, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole - insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykolether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester. Unter Hilfs- und Zusatzstoffen wird in diesem Zusammenhang jeder pharmakologisch verträgliche Stoff verstanden, der kein Wirkstoff ist, aber zusammen mit dem (den) Wirkstoff(en) in dem pharmakologisch geeigneten Lösungsmittel formuliert werden kann, um die qualitativen Eigenschaften der Wirkstoffformulierung zu verbessern. Bevorzugt entfalten diese Stoffe keine oder im Kontext mit der angestrebten Therapie keine nennenswerte oder zumindest keine unerwünschte pharmakologische Wirkung. Zu den Hilfs- und Zusatzstoffen zählen z.B. oberflächenaktive Stoffe, wie z.B. Sojalecithin, Ölsäure, Sorbitanester, wie Polysorbate, Polyvinylpyrrolidon sonstige Stabilisatoren, Komplexbildner, Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, die die Verwendungsdauer der fertigen Arzneimittelformulierung gewährleisten oder verlängern, Geschmackstoffe, Vitamine und/oder sonstige dem Stand der Technik bekannte Zusatzstoffe. Zu den Zusatzstoffen zählen auch pharmakologisch unbedenkliche Salze wie beispielsweise Natriumchlorid als Isotonantien.

Zu den bevorzugten Hilfsstoffen zählen Antioxidantien, wie beispielsweise Ascorbinsäure, sofern nicht bereits für die Einstellung des pH-Werts verwendet, Vitamin A, Vitamin E, Tocopherole und ähnliche im menschlichen Organismus vorkommende Vitamine oder Provitamine.

Konservierungsstoffe können eingesetzt werden, um die Formulierung vor Kontamination mit Keimen zu schützen. Als Konservierungsstoffe eignen sich die dem Stand der Technik bekannten, insbesondere Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid oder Benzoesäure bzw. Benzoate wie Natriumbenzoat in der aus dem Stand der Technik bekannten Konzentration. Die vorstehend genannten Konservierungsstoffe sind vorzugsweise in

Konzentrationen von bis zu 50mg/100ml, besonders bevorzugt zwischen 5 und 20 mg/100ml enthalten.

Bevorzugte Formulierungen enthalten außer dem Lösungsmittel Wasser und dem Wirkstoff 1 nur noch Benzalkoniumchlorid und Natriumedetat.

5 In einer anderen bevorzugten Ausführungsform wird auf Natriumedetat verzichtet.

Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen ist naturgemäß stark von der Applikationsart und der zu therapierenden Erkrankung abhängig. Bei inhalativer Applikation zeichnen sich die Verbindungen der Formel 1 bereits bei Dosen im µg-Bereich 10 durch eine hohe Wirksamkeit aus. Auch oberhalb des µg-Bereichs, lassen sich die Verbindungen der Formel 1 sinnvoll einsetzen. Die Dosierung kann dann beispielsweise auch im Grammbereich liegen.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die vorstehend genannten

15 pharmazeutische Formulierungen als solche, die durch einen Gehalt an einer Verbindung der Formel 1 gekennzeichnet sind, besonders bevorzugt die vorstehend genannten inhalativ applizierbaren pharmazeutischen Formulierungen.

Die nachfolgenden Formulierungsbeispiele illustrieren die vorliegende Erfindung ohne sie

20 jedoch in ihrem Umfang zu beschränken:

Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

A)

Tabletten

pro Tablette

25

30

Wirkstoff <u>1</u>	80 mg
Milchzucker	160 mg
Maisstärke	240 mg
Polyvinylpyrrolidon	15 mg
Magnesiumstearat	5 mg
<hr/>	
	500 mg

Der feingemahlene Wirkstoff, Milchzucker und ein Teil der Maisstärke werden

35 miteinander vermischt. Die Mischung wird gesiebt, worauf man sie mit einer Lösung von

D)

Dosieraerosol

	Wirkstoff 1	0,01
	Sorbitantrioleat	0,1
5	Monofluortrichlormethan und	
	TG134a : TG227 2:1	ad 100

Die Suspension wird in einen üblichen Aerosolbehälter mit Dosierventil gefüllt. Pro Betätigung werden vorzugsweise 50 µl Suspension abgegeben. Der Wirkstoff kann 10 gewünschtenfalls auch höher dosiert werden (z.B. 0.02 Gew.-%).

E)

Lösungen (in mg/100ml)

	Wirkstoff 1	300 mg
15	Tiotropiumbromid	50 mg
	Benzalkoniumchlorid	10.0 mg
	EDTA	50.0 mg
	HCl (1n)	ad pH 3.4

20 Diese Lösung kann in üblicher Art und Weise hergestellt werden.

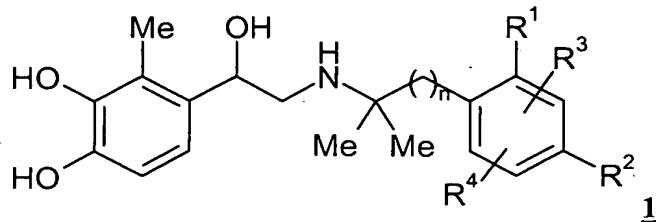
F)

Inhalationspulver

	Wirkstoff 1	8 µg
	Tiotropiumbromid-monohydrat	7 µg
25	Lactose Monohydrat	ad 25 mg

Die Herstellung des Inhalationspulvers erfolgt in üblicher Art und Weise durch Mischen der einzelnen Bestandteile.

Patentansprüche

1) Verbindungen der allgemeinen Formel 1

5 worin

n 1, 2 oder 3;

R¹ -C₁-C₄-Alkyl;R², R³ und R⁴, gleich oder verschieden Wasserstoff, -C₁-C₄-Alkyl, -OH, -O-C₁-C₄-Alkyl, -C₁-C₄-Alkylen-Halogen, -C₁-C₄-Alkylen-OH,10 -C₁-C₄-Alkylen-O-C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CHF₂, -NH₂, -NH(C₁-C₄-Alkyl), -N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Halogen, -COOH, -COO-C₁-C₄-Alkyl, -NHCO-C₁-C₄-Alkyl, -NHSO₂-C₁-C₄-Alkyl oder -SO₂NH₂ bedeuten.2) Verbindungen der Formel 1 nach Anspruch 1, worin

15 n 1 oder 2;

R¹ Methyl oder Ethyl;R², R³ und R⁴, gleich oder verschieden Wasserstoff, Methyl, Ethyl, -OH, Methoxy, Ethoxy, -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CH₂Br, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂OMethyl, -CH₂CH₂OMethyl, -CH₂OEt, -CH₂CH₂OEt, -CF₃, -CHF₂, -NH₂, -NHMethyl, -NHEthyl, -N(Methyl)₂, -N(Ethyl)₂, Fluor, Chlor, Brom, -COOH, -COOMethyl, -COOEt, -NHCO-Methyl, -NHCO-Ethyl, -NHSO₂-Methyl oder -NHSO₂-Ethyl bedeuten.25 3) Verbindungen der Formel 1 nach Anspruch 1 oder 2, worin

n 1 oder 2;

R¹ Methyl oder Ethyl;R², R³ und R⁴, gleich oder verschieden Wasserstoff, Methyl, Ethyl, -OH, Methoxy, Ethoxy, -CH₂F, -CH₂CH₂F, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂OMethyl, -CH₂CH₂OMethyl, -CH₂OEt, -CH₂CH₂OEt, -CF₃ oder -CHF₂ bedeuten.

4) Verbindungen der Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, worin

n 1 oder 2, bevorzugt 1;

R¹ Methyl oder Ethyl;

R², R³ und R⁴, gleich oder verschieden Wasserstoff, Methyl, Ethyl, -OH, Methoxy, Ethoxy,

5 -CF₃ oder -CHF₂ bedeuten.

5) Verbindungen der Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, worin

n 1 oder 2, bevorzugt 1;

R¹ Methyl oder Ethyl;

10 R², R³ und R⁴, gleich oder verschieden Wasserstoff, Methyl, Ethyl, -OH, oder -CF₃ bedeuten.

6) Verbindungen der Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, worin

n 1 oder 2, bevorzugt 1;

15 R¹ Methyl oder Ethyl;

R², R³ und R⁴, gleich oder verschieden Wasserstoff, Methyl oder -OH bedeuten.

7) Verbindungen der Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, worin

n 1 oder 2, bevorzugt 1;

20 R¹ Methyl oder Ethyl;

R² Wasserstoff;

R³ und R⁴ gleich oder verschieden Wasserstoff, Methyl oder -OH bedeuten.

8) Verbindungen der Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, in Form der einzelnen

optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate, in Form der

freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch

unbedenklichen Säuren.

9) Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche

30 1 bis 8 als Arzneimittel.

10) Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche

1 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, in denen

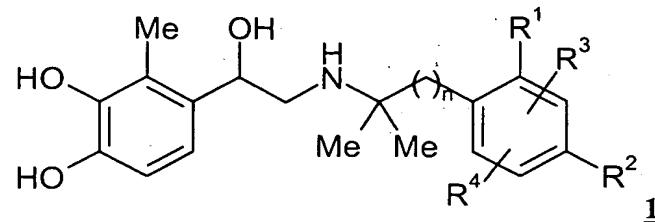
therapeutisch wirksame Dosen eines Betamimetikums einen therapeutischen Nutzen

35 entfalten können.

11) Pharmazeutische Formulierungen gekennzeichnet durch den Gehalt an einer oder mehrerer Verbindungen der Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8.

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel 1



5

worin die Reste R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die in den Ansprüchen und in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben können, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung als Arzneimittel, insbesondere zur Behandlung von entzündlichen und obstruktiven Atemwegserkrankungen.

10



Creation date: 11-10-2003

Indexing Officer: CFUENTES - CORA FUENTES

Team: OIPEScanning

Dossier: 10697509

Legal Date: 10-30-2003

No.	Doccode	Number of pages
1	TRNA	3
2	SPEC	20
3	CLM	7
4	ABST	1
5	DRW	14
6	OATH	6
7	WFEE	1
8	WFEE	1

Total number of pages: 53

Remarks:

Order of re-scan issued on